

Original document

THIOPYRIDINES USED FOR CONTROL OF HELICOBACTER BACTERIA

Publication number: RU2142459

Publication date: 1999-12-10

Inventor: BERNKHARD KOL (DE); GERKHARD GRUNDLER (DE); JORG ZENN-BIL FINGER (DE); GUIDO KHANAUER (DE); VOL FGANG-ALEKSANDER ZIMON (DE); PETER TSIMMERMAN (DE); VOL FGANG OPFERKUKH (DE)

Applicant: BYK GUL DEN LOMBERG KHEMISHE F (DE)

Classification:

- international: *C07D401/12; A61K31/44; A61K31/4427; A61K31/443; A61K31/4433; A61K31/445; A61P31/04; C07D401/14; C07D405/14; C07D409/14; C07D417/14; C07D471/04; A61K31/44; A61K31/4427; A61K31/445; A61P31/00; C07D401/00; C07D405/00; C07D409/00; C07D417/00; C07D471/00; (IPC1-7): C07D401/12*

- European:

Application number: RU19970100643 19950609

Priority number(s): CH19940001846 19940610; WO1995EP02236 19950609

View INPADOC patent familyView list of citing documents

Also published as:

WO9534553 (A1)
EP0764160 (A1)
US6107312 (A1)
FI964908 (A)
EP0764160 (A0)
SK283268B (B6)
PL182517B (B1)
NO312727B (B1)
CZ288278 (B6)
AU698249B (B2)

less <<Report a data error he

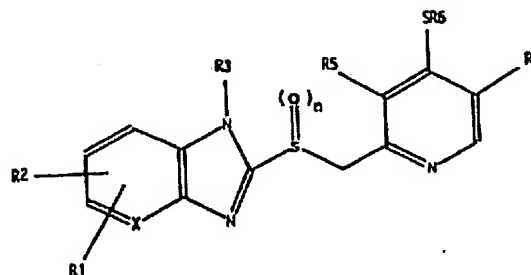
Abstract of RU2142459

FIELD: organic chemistry, antibacterial agents.

SUBSTANCE: invention relates to thiopyridines of the formula (I) <EMI ID=0.391 HE=27 WI=63

TI=CHI> where R₁, R₂ - H; R₃ - H, C<SB>1-4</SB>-alkyl, C<SB>1-4</SB>-alkyl, C<SB>1-4</SB>-alkylcarbonyl, C<SB>2-4</SB>-alkenylcarbonyl, halogen-C<SB>1-4</SB>-alkylcarbonyl or alkylsulfonyl that are substituted with R₄; R₄ is carboxy-group, C<SB>1-4</SB>-alkoxycarbonyl or -N(R₁₄)R₁₅; R₁₅ - H, C<SB>1-4</SB>-alkyl or alkoxy-group; R₆ is

C<SB>m</SB>H<SB>2m</SB>-R_{6a} radical where R_{6a} - furan, thiophene, pyrrol, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, thiadiazole, oxadiazole that can be





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 142 459** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 401/12**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

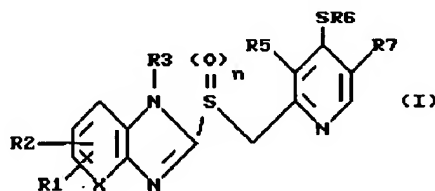
- (21), (22) Заявка: 97100643/04, 09.06.1995
(24) Дата начала действия патента: 09.06.1995
(30) Приоритет: 10.06.1994 СН 1846/94-8
(46) Дата публикации: 10.12.1999
(56) Ссылки: SU 1507211 A3, 1989. WO 89/03830 A1, 1989. WO 93/24480 A1, 1993.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 10.01.97
(86) Заявка РСТ: EP 95/02236 (09.06.95)
(87) Публикация РСТ: WO 95/34553 (21.12.95)
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, Малый Златоустинский пер., д.10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ" Веселицкой И.А.

- (71) Заявитель:
Бык Гульден Ломберг Хемише Фабрик ГмбХ (DE)
(72) Изобретатель: Бернхард Коль (DE), Герхард Грундлер (DE), Йорг Зенн-Бильфингер (DE), Гуидо Ханауер (DE), Вольфганг-Александр Зимон (DE), Петер Циммерманн (DE), Вольфганг Опферкух (DE)
(73) Патентообладатель:
Бык Гульден Ломберг Хемише Фабрик ГмбХ (DE)

(54) ТИОПИРИДИНЫ ДЛЯ БОРЬБЫ С БАКТЕРИЯМИ HELICOBACTER

(57) Реферат:
Тиопиридины формулы I, где R1, R2 - H; R3 - H, C₁₋₄алкил, замещенный на R4 C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилкарбонил, C₂₋₄алкенилкарбонил, галоген-C₁₋₄алкилкарбонил или алкилсульфонил; R4 - карбокси, C₁₋₄алкоксикарбонил или -N(R14)R15; R5 - H, C₁₋₄алкил или алкокси; R6 -радикал C_mH_{2m}-R6a, где R6a - фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол,

тетразол, тиадiazол, оксадиазол, возможно замещенные на R8 и R9 (другие обозначения см. в п.1 ф-лы), эффективны по отношению к бактериям Helicobacter. 7 з.п. ф-лы, 7 табл.



RU 2 142 459 C1

RU 2 142 459 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 142 459** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 401/12**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

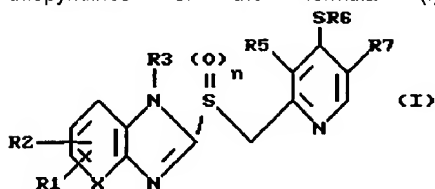
(21), (22) Application: 97100643/04, 09.06.1995
 (24) Effective date for property rights: 09.06.1995
 (30) Priority: 10.06.1994 CH 1846/94-8
 (46) Date of publication: 10.12.1999
 (85) Commencement of national phase: 10.01.97
 (86) PCT application:
 EP 95/02236 (09.06.95)
 (87) PCT publication:
 WO 95/34553 (21.12.95)
 (98) Mail address:
 101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.,
 d.10, kv.15, "EVROMARKPAT" Veselitskoj I.A.

(71) Applicant:
 Byk Gul'den Lomberg Khemishe Fabrik GmbH
 (DE)
 (72) Inventor: Bernhard Kol' (DE),
 Gerkhard Grundler (DE), Jorg Zenn-Bilfinger
 (DE), Guido Khanauer
 (DE), Vol'fgang-Aleksander Zimon (DE), Peter
 Tsimmermann (DE), Vol'fgang Opferkukh (DE)
 (73) Proprietor:
 Byk Gul'den Lomberg Khemishe Fabrik GmbH
 (DE)

(54) THIOPYRIDINES USED FOR CONTROL OF HELICOBACTER BACTERIA

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, antibacterial agents. SUBSTANCE: invention relates to thiopyridines of the formula (I)



where R1, R2 - H; R3 - H, C₁₋₄-alkyl,
 C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkylcarbonyl,
 C₂₋₄-alkenyl-carbonyl,

halogen-C₁₋₄-alkylcarbonyl or alkylsulfonyl
 that are substituted with R4; R4 is
 carboxy-group, C₁₋₄-alkoxycarbonyl or
 -N(R14)R15; R15 - H, C₁₋₄-alkyl or
 alkoxy-group; R6 is C_mH_{2m}-R6a radical where
 R6a - furan, thiophene, pyrrol, oxazole,
 isoxazole, thiazole, isothiazole, imidazole,
 pyrazole, triazole, tetrazole, thiadiazole,
 oxadiazole that can be substituted with R8
 and R9 (other values see in p. 1 of the
 invention claim). Compounds are effective
 with respect to Helicobacter bacteria.
 EFFECT: new compounds indicated above, an
 antibacterial activity. 8 cl, 1 tbl, 13 ex

RU 2 142 459 C1

RU 2 142 459 C1

Изобретение относится к соединениям, предназначенным для применения в фармацевтической промышленности в качестве действующих веществ при изготовлении лекарственных средств.

В европейской патентной заявке 150586 описываются 2-(пиридилметилтио-, соответственно -сульфинил)бензимидазолы, которые в пиридиновом фрагменте молекулы в положении 4 могут быть замещены в частности на алкилтио- или арилтиорадикалы. Описанные соединения обладают, как указано в публикации, продолжительным ингибирующим действием по отношению к кислоте желудочного сока.

В международной заявке WO 89/03830 описаны эти же, равно как и другие сходные по их структуре соединения, пригодные, как полагают, для лечения остеопороза.

В международной заявке WO 92/12976 описываются замещенные определенным образом 2-(пиридилметилтио-, соответственно -сульфинил)бензимидазолы, которым приписывают эффективность по отношению к бактериям *Helicobacter* и которые, как полагают, пригодны для предупреждения и лечения целого ряда заболеваний желудка.

В международной заявке WO 93/24480 описываются другие, замещенные определенным образом 2-(пиридилметилтио-, соответственно -сульфинил)бензимидазолы, которые, как полагают, также эффективны против бактерий *Helicobacter*.

Предметом настоящего изобретения являются соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где

R1 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси или галоген,

R2 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, галоген или трифторметил,

R3 означает водород, C₁-C₄алкил, замещенный на R4 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₂-C₄алкенилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил, N(R14)R15-C₁-C₄алкилкарбонил, ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или C₁-C₄алкилсульфонил,

R4 означает гидроксид, C₁-C₄алкокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R14)R15,

R5 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси,

R6 означает C₁-C₄алкил, C₃-C₇циклоалкил, C₃-C₇алкенил, замещенный на R8 и R9 фенил или радикал C_mH_{2m}-R6a,

R6a означает моно- либо ди-C₁-C₄алкилкарбамоильный или -тиокарбамоильный радикал, N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидиновый радикал, 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтиленовый радикал, N-2-пропинил-N'-цианамидиновый радикал, аминсульфониламидиновый радикал или замещенный на R8 и R9 цикл или бицикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, тиазолин, изотиазол, имидазол, имидазолин, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, тиадиазол-1-оксид, оксадиазол, пиридин, пиридин-N-оксид, пиримидин, триазин, пиридон, бензимидазол,

имидазопиридин, бензтиазол и бензоксазол, R7 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси,

5 R8 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксид, C₁-C₄алкокси, галоген, нитро, гуанидино, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил, замещенный на R10 C₁-C₄алкил или -N(R11)R12,

10 R9 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксид, C₁-C₄алкокси, фтор или трифторметил,

R10 означает гидроксид, C₁-C₄алкокси, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R11)R12, причем

15 R11 означает водород, C₁-C₄алкил или -CO-R13 и

R12 означает водород или C₁-C₄алкил или причем

20 R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

R13 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси,

R14 означает C₁-C₄алкил и

25 R15 означает C₁-C₄алкил или причем

R14 и R15 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

n = 0 или 1,

30 m = 1 - 7 и

X означает CH или N,

и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых X означает CH и одновременно

35 R1 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси,

R3 означает водород или C₁-C₄алкил,

40 R6a означает замещенный на R8 и R9 цикл или бицикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, пиридин или пиримидин,

R8 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, галоген, гуанидино, замещенный на R10 C₁-C₄алкил или -N(R11)R12,

45 R9 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, фтор или трифторметил,

R10 означает гидроксид, C₁-C₄алкокси или -N(R11)R12 и

50 R2, R5, R6, R7, R11, R12, R13, R14, R15, n и m имеют одно из указанных выше значений.

C₁-C₄алкил представляет собой прямоцепочечные либо разветвленные алкильные радикалы с 1-4 атомами углерода. В качестве примеров можно назвать радикалы: бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пропил, изопропил, этил и метил.

C₁-C₄алкокси представляет собой радикал, содержащий наряду с атомом кислорода один из вышеуказанных C₁-C₄алкильных радикалов. В качестве примеров можно назвать метоксильный и этоксильный радикалы.

60 Галоген в контексте настоящего изобретения представляет собой бром, хлор и прежде всего фтор.

C₁-C₄алкилкарбонил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой один из вышеуказанных C₁-C₄алкильных радикалов. В качестве примера можно назвать ацетильный радикал.

C₂-C₄алкенилкарбонил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой C₂-C₄алкенильный радикал, например, такой, как пропенил или бутенил. В качестве примера можно назвать акрилоильный радикал.

Галоген-C₁-C₄алкилкарбонил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой галогензамещенный C₁-C₄алкильный радикал. В качестве примера можно назвать γ-хлорбутирильный радикал.

N(R15)R16-C₁-C₄алкилкарбонил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой замещенный на -N(R15)R16 C₁-C₄алкильный радикал. В качестве примера можно назвать 3-диметиламинопропионый радикал.

Ди-C₁-C₄алкилкарбамоил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой ди-C₁-C₄алкиламинный радикал. Ди-C₁-C₄алкиламинный радикал является аминным радикалом, замещенным на два идентичных либо различных C₁-C₄алкильных радикала из числа указанных выше. В качестве примеров можно назвать диметиламинный, диэтиламинный и диизопропиламинный радикалы. В качестве ди-C₁-C₄алкилкарбамоильных радикалов можно назвать, например, диметилкарбамоильный и диэтилкарбамоильный радикалы.

C₁-C₄алкилсульфонил представляет собой радикал, содержащий наряду с сульфонильной группой (-SO₂-) один из вышеуказанных C₁-C₄алкильных радикалов. В качестве примера можно назвать метилсульфонильный радикал.

C₁-C₄алкоксикарбонил представляет собой радикал, содержащий наряду с карбонильной группой один из вышеуказанных C₁-C₄алкоксильных радикалов. В качестве примеров можно назвать метоксикарбонильный и этоксикарбонильный радикалы.

В качестве примеров замещенных на R4 C₁-C₄алкильных радикалов можно назвать 2-метоксикарбонилэтиловый, 2-этоксикарбонилэтиловый, метоксикарбонилметильный, карбоксиметильный, 2-гидроксиэтиловый, метоксиметильный, 2-метоксиэтиловый, диметиламинометильный и 2-диметиламиноэтиловый радикалы.

C₁-C₇алкил, являющийся одним из значений R6, представляет собой прямоцепочечные либо разветвленные алкильные радикалы с 1-7 атомами углерода. В качестве примеров можно назвать радикалы: гептил, изогептил(2-метилгексил), гексил, изогексил(2-метилпентил), неогексил(2,2-диметилбутил), пентил, изопентил(3-метилбутил), неопентил(2,2-диметилпропил), бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пропил, изопропил, этил и метил.

C₃-C₇циклоалкил представляет собой

циклоалкильные радикалы с 3-7 атомами углерода, т.е. циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

C₃-C₇алкенил представляет собой прямоцепочечный либо разветвленный алкенильный радикал с 3-7 атомами углерода. В качестве предпочтительных C₃-C₇алкенильных радикалов можно назвать 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пропенил и 2-пропенил (аллильный радикал).

Моно- или ди-C₁-C₄алкилкарбамоильные радикалы представляют собой карбамоильные радикалы (-CO-NH₂), замещенные на один или два идентичных либо различных C₁-C₄алкильных радикала из числа указанных выше. В качестве примеров можно назвать метилкарбамоил, изопропилкарбамоил и диметилкарбамоил.

Моно- или ди-C₁-C₄алкилтиокарбамоильные радикалы представляют собой тиокарбамоильные радикалы (-CS-NH₂), замещенные на один или два идентичных либо различных C₁-C₄алкильных радикала из числа указанных выше. В качестве примеров можно назвать метилтиокарбамоил, изопропилтиокарбамоил и диметилтиокарбамоил.

В качестве N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидинового радикала можно назвать, например, прежде всего N-метил-M'-цианамидин [-C(=NCN)-NH-CH₃].

В качестве 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтиленового радикала можно назвать, например, прежде всего 1-N-метиламино-2-нитроэтилен [-C(NHCH₃)=CHNO₂].

В качестве циклов, соответственно бициклов R6a можно назвать следующие радикалы: фенил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 3-пирролил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 3-изотиазолил, 2-имидазолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил, 1,2,3-триазол-4-ил, 1,2,5-тиадиазол-4-ил, 1,2,5-тиадиазол-4-ил-1-оксид, 1,2,4-триазол-3-ил, тетразол-5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1,2,5-тиадиазол-4-ил, 1,2,5-тиадиазол-4-ил-1-оксид, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 2-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 1,3,4-триазин-2-ил, 2-бензимидазолил, 2-имидазопиридил, 2-бензтиазолил и 2-бензоксазолил.

Заместители R8 и R9 в циклах, соответственно бициклах R6a могут быть связаны в любом возможном положении. В качестве примеров замещенных на R8 и R9 радикалов R6a можно назвать следующие: 4-метилфенил, 3-диметиламинометилфенил, 3-пиперидинометилфенил, 3-карбоксиметилфенил, 2-диметиламинометил-5-метил-3-фурил, 1-метилпиррол-3-ил, 4,5-диметиллоксазол-2-ил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил, 4,5-диметилтиазол-2-ил, 4-метил-5-карбоксиметилтиазол-2-ил, 1-метилимидазол-2-ил, 1-метилпиразол-3-ил, 1-(2-диметиламиноэтил)пиразол-3-ил, 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1-метил-1,2,3-триазол-4-ил, 1-метил-1,2,4-триазол-3-ил, 1-(2-диметиламиноэтил)-1,2,3-триазол-4-ил,

1-метилтетразол-5-ил,
1-(2-диметиламиноэтил)тетразол-5-ил,
1-карбоксиметилтетразол-5-ил,
5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил,
5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2-ил,
1-(2-гидроксиэтил)тетразол-5-ил,
2-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил,
3-амино-1,2,4-триазол-5-ил,
4-метил-5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-ил,
4-аминопиримидин-2-ил, 3-метил-2-фурил,
2-метил-3-фурил, 5-метил-2-фурил,
5-этил-2-фурил, 3-метокси-2-фурил,
5-диметиламинометил-2-фурил,
5-N-морфолинометил-2-фурил,
5-метоксиметил-2-фурил,
5-гидроксиметил-2-фурил,
5-N-пиперидинометил-2-фурил,
5-хлор-2-фурил, 5-фтор-2-фурил,
5-метил-2-тиенил, 5-хлор-2-тиенил,
3-метил-2-тиенил, 3-амино-2-тиенил,
3-гуанидино-2-тиенил, 3-метокси-2-тиенил,
2-метил-3-тиенил,
5-диметиламинометил-2-тиенил,
5-N-морфолинометил-2-тиенил,
5-метил-2-пирролил, 2,5-диметил-1-пирролил,
1,5-диметил-2-пирролил, 1-метил-2-пирролил,
2-амино-4-тиазолил, 2-метил-4-тиазолил,
2-амино-5-метил-4-тиазолил,
4-метил-5-тиазолил, 2-
диметиламинометил-4-тиазолил,
2-гуанидино-4-тиазолил,
2-формиламино-4-тиазолил,
2-N-морфолинометил-4-тиазолил,
4-метил-5-оксазолил,
3-гуанидино-1-пиразолил,
3-гуанидино-4-пиразолил,
2-метил-4-имидазолил,
5-метил-4-имидазолил,
2-метил-1-имидазолил,
4,5-диметил-2-имидазолил,
4-гидроксиметил-5-метил-1-имидазолил,
3-метил-1-пиразолил,
5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил,
4-метокси-2-пиридилил,
4-метокси-3-метил-2-пиридилил и
3,4-диметоксипиридилил.

В качестве радикалов $-C_mH_{2m}$ замещенных на R_{6a}, рассматриваются прямоцепочечные либо разветвленные радикалы. Среди них можно назвать, например, гептил, изогептил(2-метилгексил), гексил, изогексил(2-метилпентил), неогексил(2,2-диметилбутил), пентил, изопентил(3-метилбутил), неопентил(2,2-диметилпропил), бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пропил, изопропил, этил и метил.

В качестве примеров радикалов $-C_mH_{2m}$ можно назвать следующие:
3-метил-2-фурилметил, 3-метил-2-фурилэтил,
2-фурилметил, 2-фурилэтил, 2-фурилпропил,
2-фурилутил,
5-диметиламинометил-2-фурилметил,
5-диметиламинометил-2-фурилэтил,
5-диметиламинометил-2-фурилпропил,
2-метил-3-фурилметил, 2-метил-3-фурилэтил,
5-N-морфолинометил-2-фурилметил,
5-N-морфолинометил-2-фурилэтил,
5-N-пиперидинометил-2-фурилметил,
5-N-пиперидинометил-2-фурилэтил,
3-метокси-2-фурилметил,
3-метокси-2-фурилэтил,
3-амино-2-тиенилметил,
3-амино-2-тиенилэтил,
3-гуанидино-2-тиенилметил,

5-диметиламинометил-2-тиенилметил,
5-N-морфолинометил-2-тиенилметил,
1-метил-2-пирролилметил,
2-амино-4-тиазолилметил,
2-диметиламинометил-4-тиазолилметил,
2-гуанидино-4-тиазолилметил,
2-N-морфолинометил-4-тиазолилметил,
5-метил-4-имидазолилметил,
4-гидроксиметил-5-метил-1-имидазолилметил,
3-гуанидино-2-тиенилэтил,
5-диметиламинометил-2-тиенилэтил,
5-N-морфолинометил-2-тиенилэтил,
1-метил-2-пирролилэтил,
2-амино-4-тиазолилэтил,
2-диметиламинометил-4-тиазолилэтил,
2-гуанидино-4-тиазолилэтил,
2-N-морфолинометил-4-тиазолилэтил,
5-метил-4-имидазолилэтил,
4-гидроксиметил-5-метил-1-имидазолилэтил,
5-амино(1,2,4-тиадиазол-3-ил)метил,
5-амино(1,2,4-тиадиазол-3-ил)этил,
(1,2,5-тиадиазол-4-ил)этил,
(1,2,5-тиадиазол-4-ил)пропил, 2-пиридилэтил,
2-пиридилпропил, 4-пиридилпропил,
4-пиридилметил,
5,6-дигидрокси(1,3,4-триазин-2-ил)метил,
2-бензимидазолилэтил,
2-имидазолипропилметил,
диметилтиокарбамоилметил,
диметилтиокарбамоилэтил,
изопропилтиокарбамоилэтил,
N-метил-N'-цианамидинометил $[-CH_2-C(=NCN)NH-CH_3]$, N-метил-N'-цианамидиноэтил
 $[-CH_2CH_2-C(NCN)NH-CH_3]$,
3-N-метиламино-4-нитробут-3-ен-1-ил
 $[-CH_2CH_2-C(NHCH_3)=CHNO_2]$,
N-2-пропинил-N'-цианамидиноэтил
 $[-CH_2CH_2-C(NCN)NH-CH_2C \equiv CH]$ и
аминосульфониламидиноэтил
 $[-CH_2CH_2-C(NH_2)=N-SO_2-NH_2]$.

К солям соединений формулы I, в которых $p = 0$, можно отнести все кислотно-аддитивные соли. Среди таковых следует назвать прежде всего фармакологически приемлемые соли неорганических и органических кислот, обычно применяемых в галенике. Фармакологически неприемлемые соли, образующиеся в качестве первоначальных продуктов при осуществлении способа, например, при получении соединений согласно изобретению в промышленном масштабе, с помощью методов, известных специалисту в данной области техники, могут переводиться в фармакологически приемлемые соли. В качестве таковых пригодны водорастворимые и водонерастворимые кислотно-аддитивные соли с такими кислотами, как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, D-глюконовая кислота, бензойная кислота,
2-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота,
масляная кислота, сульфосалициловая кислота, малеиновая кислота, лауриновая кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, эмбоновая кислота, стеариновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или 3-гидрокси-2-нафтойная кислота, причем при получении солей - в зависимости от того,

используют ли одно- или многоосновную кислоту, и от того, какую соль требуется получить, - кислоты применяют в эквиволярном или несколько в другом количественном соотношении.

В качестве солей соединений формулы I, в которых n означает число 1, или соединений с карбоксильным радикалом могут рассматриваться также соли с основаниями. В качестве примеров таких основных солей можно назвать соли лития, натрия, калия, кальция, алюминия, магния, титана, аммония, меглума или гуанидиния, причем и в этих случаях при получении солей применяют основания в эквиволярном или несколько в другом количественном соотношении.

Одной из модификаций изобретения являются соединения формулы I, в которых X имеет значение CH.

Другой модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых X имеет значение N.

Еще одной модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых R3 представляет собой замещенный на R4 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₁-C₄алкенилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил, N(R14)R15-C₁-C₄алкилкарбонил, ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или C₁-C₄алкилсульфонил.

Другой модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых R6a представляет собой моно- либо ди-C₁-C₄алкилкарбамоильный или -тиокарбамоильный радикал, N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидиновый радикал, 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтиленовый радикал, N-2-пропинил-N'-цианамидиновый радикал или аминосульфониламидиновый радикал.

Еще одной модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых X имеет значение CH, а R3 означает замещенный на R4 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₁-C₄-алкенилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил, N(R14)R15-C₁-C₄алкилкарбонил, ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или C₁-C₄алкилсульфонил.

Другой модификацией изобретения являются соединения формулы I, в которых X имеет значение CH, а R6a представляет собой моно- либо ди-C₁-C₄алкилкарбамоильный или -тиокарбамоильный радикал, N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидиновый радикал, 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтиленовый радикал, N-2-пропинил-N'-цианамидиновый радикал или аминосульфониламидиновый радикал.

Среди соединений формулы I следует выделить те из них, в которых R1 означает водород, C₁-C₄алкокси или галоген,

R2 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси или галоген,

R3 означает водород, C₁-C₄алкил, замещенный на R4 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₂-C₄алкенилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил,

N(R14)R15-C₁-C₄алкилкарбонил,

ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или

C₁-C₄алкилсульфонил,

R4 означает гидроксильный, карбоксильный, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R14)R15,

R5 означает водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси,

R6 означает замещенный на R8 и R9 фенил или радикал C_mH_{2m}-R6a,

R6a означает моно- либо ди-C₁-C₄алкилкарбамоильный или -тиокарбамоильный радикал,

N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидиновый радикал, 1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтиленовый

радикал, N-2-пропинил-N'-цианамидиновый радикал, аминосульфониламидиновый радикал или замещенный на R8 и R9 цикл

либо бицикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, триазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, оксадиазол, пиридин, пиримидин, триазин, пиридон, бензимидазол и имидазопиридин,

R7 означает водород или C₁-C₄алкил,

R8 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксильный, нитро, гуанидино, карбоксильный, C₁-C₄алкоксикарбонил или замещенный на R10 C₁-C₄алкил,

R9 означает водород, C₁-C₄алкил, гидроксильный, C₁-C₄алкокси или фтор,

R10 означает гидроксильный, C₁-C₄алкокси, карбоксильный, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R11)R12, причем

R11 означает C₁-C₄алкил или -CO-R13 и

R12 означает C₁-C₄алкил или причем

R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

R13 означает C₁-C₄алкил,

R14 означает C₁-C₄алкил и

R15 означает C₁-C₄алкил или причем

R14 и R15 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

n = 0 или 1,

m = 1 - 4 и

X означает CH или N,

и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых X означает CH и одновременно

R1 означает водород или C₁-C₄алкокси,

R3 означает водород или C₁-C₄алкил,

R6a представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, триазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, пиридин и пиримидин,

R8 означает водород, C₁-C₄алкил, гуанидино или замещенный на R10 C₁-C₄алкил,

R9 означает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси или фтор,

R10 означает гидроксильный, C₁-C₄алкокси или -N(R11)R12 и

R2, R5, R6, R7, R11, R12, R13, R14, R15, n и m имеют одно из указанных выше значений.

Среди соединений формулы I следует особо выделить такие, в которых

R1 означает водород, C₁-C₄алкокси или галоген,

R2 означает водород или галоген,

R3 означает водород, замещенный на R4 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил,

C₁-C₄алкенилкарбонил,

галоген-C₁-C₄алкилкарбонил,

N(R14)R15-C₁-C₄алкилкарбонил,

ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или

C₁-C₄алкилсульфонил,

R4 означает карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R14)R15,

R5 означает C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси,

R6 означает замещенный на R8 и R9 фенил или радикал C_mH_{2m}-R6a,

R6a представляет собой моно- либо ди-C₁-C₄алкилкарбамоильный или

-тиокарбамоильный радикал,

N-C₁-C₄алкил-N'-цианамидиновый радикал,

1-N-C₁-C₄алкиламино-2-нитроэтиленовый

радикал или замещенный на R8 и R9 цикл либо бицикл, выбранный из группы,

включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол,

тетразол, тиадиазол, оксадиазол, пиридин, пиримидин, триазин, пиридон, бензимидазол и

имидазопиридин,

R7 означает водород или C₁-C₄алкил,

R8 означает водород, C₁-C₄алкил, гидрокси, нитро, гуанидино, карбокси,

C₁-C₄алкоксикарбонил или замещенный на R10 C₁-C₄алкил,

R9 означает водород, C₁-C₄алкил, гидрокси или фтор,

R10 означает гидрокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R11)R12, причем

R11 означает C₁-C₄алкил и

R12 означает C₁-C₄алкил или причем

R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

R14 означает C₁-C₄алкил и

R15 означает C₁-C₄алкил или причем

R14 и R15 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

n = 0 или 1,

m = 1 - 4 и

X означает CH или N,

и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых X означает CH и одновременно

R1 означает водород или C₁-C₄алкокси,

R3 означает водород,

R6a представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, пиридин и пиримидин,

R8 означает водород, C₁-C₄алкил, гуанидино или замещенный на R10 C₁-C₄алкил,

R9 означает водород, C₁-C₄алкил или фтор,

R10 означает гидрокси или -N(R11)R12 и

R2, R5, R6, R7, R11, R12, R13, R14, R15, n и m имеют одно из указанных выше значений.

K предпочтительным соединениям формулы I относятся те из них, в которых

R1 означает водород, C₁-C₄алкокси или фтор,

R2 означает водород или фтор,

R3 означает водород, замещенный на R4 C₁-C₄алкил, N(R14)R15-C₁-C₄алкилкарбонил, ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или

C₁-C₄алкилсульфонил,

R4 означает C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R14)R15,

R5 означает C₁-C₄алкил,

R6 означает замещенный на R8 и R9 фенил или радикал C_mH_{2m}-R6a,

R6a представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиридин и триазин,

R7 означает водород,

R8 означает водород, нитро, C₁-C₄алкоксикарбонил или замещенный на R10 C₁-C₄алкил,

R9 означает водород или C₁-C₄алкил,

R10 означает C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R11)R12, причем

R11 означает C₁-C₄алкил и

R12 означает C₁-C₄алкил или причем

R11 и R12 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

R14 означает C₁-C₄алкил и

R15 означает C₁-C₄алкил или причем

R14 и R15 вместе и включая атом азота, по которому они оба связаны, представляют собой пиперидиновый или морфолиновый радикал,

n = 0,

m = 1 - 4 и

X означает CH или N,

и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых X означает CH и одновременно

R1 означает водород или C₁-C₄алкокси,

R3 означает водород,

R6a представляет собой замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол и пиридин,

R8 означает водород или замещенный на R10 C₁-C₄алкил,

R9 означает водород или C₁-C₄алкил,

R10 означает -N(R11)R12 и

R2, R5, R6, R7, R11, R12, R13, R14, R15, n и m имеют одно из указанных выше значений.

Модификацией предпочтительных соединений являются таковые, в которых X имеет значение CH.

Другой модификацией предпочтительных соединений являются таковые, в которых X имеет значение N. Еще одной модификацией предпочтительных соединений являются таковые, в которых R3 означает замещенный на

R4 C₁-C₄алкил,

N(R14)R15-C₁-C₄алкилкарбонил,

ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или

C₁-C₄алкилсульфонил.

Другой модификацией предпочтительных соединений являются таковые, в которых X имеет значение CH и R3 означает

замещенный на R⁴ C₁-C₄алкил,
N(R¹⁴)R¹⁵-C₁-C₄алкилкарбонил,
ди-C₁-C₄алкилкарбамоил или
C₁-C₄алкилсульфонил.

К особенно предпочтительным соединениям формулы I относятся те из них, в которых

R¹ означает водород,

R² означает водород,

R³ означает водород,

R⁵ означает C₁-C₄алкил,

R⁶ означает радикал C_mH_{2m}-R^{6a},

R^{6a} представляет собой замещенный на R⁸ и R⁹ цикл, выбранный из группы, включающей бензол, фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиридин и триазин,

R⁷ означает водород,

R⁸ означает нитро,

R⁹ означает водород или C₁-C₄алкил,

n = 0,

m = 1 - 4 и

X означает СН или N,

и их соли.

Наиболее предпочтительны среди соединений формулы I такие, в которых

R¹ означает водород,

R² означает водород,

R³ означает водород,

R⁵ означает C₁-C₄алкил,

R⁶ означает радикал C_mH_{2m}-R^{6a},

R^{6a} представляет собой замещенный на R⁸ и R⁹ цикл, выбранный из группы, включающей фуран, имидазол и тиазол,

R⁷ означает водород,

R⁸ означает нитро,

R⁹ означает водород или C₁-C₄алкил,

n = 0,

m = 1 - 4 и

X означает СН или N,

и их соли.

Примеры соединений согласно изобретению представлены в нижеследующих таблицах. К этим примерам относятся также соли соединений, указанных в табл. 1-6.

Другим предметом изобретения является способ получения соединений формулы I и их солей.

Способ отличается тем, что

а) меркаптобензимидазолы формулы II (см. прилагаемый лист I с формулами), где R¹, R², R³ и X имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с производными пиколина формулы III (см. прилагаемый лист 1 с формулами), где R⁵, R⁶ и R⁷ имеют указанные выше значения, а A представляет собой соответствующую уходящую группу, или что

б) бензимидазолы формулы IV (см. прилагаемый лист II с формулами), где R¹, R², R³ и X имеют указанные выше значения, а A представляет собой соответствующую уходящую группу, подвергают взаимодействию с пиридинами формулы V (см. прилагаемый лист II с формулами), где R⁵, R⁶ и R⁷ имеют указанные выше значения, или что

в) соединения формулы VI (см. прилагаемый лист II с формулами), где R¹, R², R³, R⁵, R⁷, X и n имеют указанные выше значения, а Hal представляет собой атом галогена, подвергают взаимодействию с тиолами R⁶SH и затем (в случае, если соединения формулы I с n, означаемым 1,

являются требуемыми конечными продуктами) полученные

2-бензимидазолил-2-пиридилметилсульфиды формулы I с n = 0, окисляют и/или что полученные соединения при необходимости переводят затем в соли и/или что полученные соли при необходимости переводят в завершение в свободные соединения.

При осуществлении описанной выше обменной реакции соединения формул II-VI могут применяться как таковые или при необходимости в виде их солей.

Взаимодействие соединений формулы II с соединениями формулы III осуществляют в соответствующих, предпочтительно полярных, протонных либо апротонных растворителях (таких, как метанол, изопропанол, диметилсульфоксид, ацетон, диметилформамид или ацетонитрил) с добавками воды или в отсутствии воды. Реакцию проводят, например, в присутствии акцептора протонов. В качестве таковых пригодны гидроксиды щелочных металлов, такие, как гидроксид натрия, карбонаты щелочных металлов, такие, как карбонат калия, или третичные амины, такие, как пиридин, триэтиламин или этилдиизопропиламин. В качестве альтернативы возможно также осуществление реакции без использования акцептора протонов, причем - в зависимости от вида исходных соединений - при необходимости можно сначала проводить отделение кислотно-аддитивных солей в особенно чистой форме. Температура реакции может находиться в диапазоне от 0 °C до 150 °C, причем в присутствии акцепторов протонов предпочтительны температуры в интервале от 20 °C до 80 °C, а без акцепторов протонов в интервале от 60 °C до 120 °C, прежде всего предпочтительна температура кипения используемых растворителей. Время реакции составляет от 0,5 до 12 часов.

Взаимодействие соединений формулы IV с соединениями формулы V осуществляют в принципе по аналогичной методике, которую применяют при проведении взаимодействия соединений формулы II с соединениями формулы III.

Взаимодействие соединений формулы VI с тиолами R⁶SH осуществляют по известной методике, применяемой специалистом в данной области техники при получении сульфидов из тиолов и галогенированных ароматических углеводородов. Предпочтительным атомом галогена Hal является атом хлора.

Окисление сульфидов (соединения формулы I с n = 0) до сульфоксидов (соединения формулы I с n = 1) осуществляют в условиях, известных специалисту в данной области техники, при окислении сульфидов до сульфоксидов [см., например, J. Drabowicz и M. Mikolajczyk, Organic preparations and procedures int. 14(1-2), 45-89 (1982) или E. Block в S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E, часть 1, стр. 539-608, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980]. В качестве окислителей могут рассматриваться все реагенты, используемые обычно для окисления сульфидов до сульфоксидов, прежде всего перкислоты, как, например, перуксусная кислота, трифторперуксусная кислота, 3,5-динитропербензойная кислота,

пермалеиновая кислота, монопероксифталат магния или предпочтительно мета-хлорпербензойная кислота.

Температура реакции (в зависимости от реакционной способности окислителя и степени разбавления) находится в интервале от -70°C до температуры кипения используемого растворителя, предпочтительно однако в интервале от -30 °C до +20°C. Предпочтительным оказалось также окисление галогенами, соответственно гипогалогенитами (например, водным раствором гипохлорита натрия), которое целесообразно проводить в диапазоне температур от 0°C до 50°C. Реакцию целесообразно осуществлять в инертных растворителях, например, в ароматических или хлорированных углеводородах, таких, как бензол, толуол, дихлорметан или хлороформ, предпочтительно в сложных или простых эфирах, таких, как этиловый эфир уксусной кислоты, изопропиловый эфир уксусной кислоты или диоксан, либо в спиртах, предпочтительно изопропаноле.

Предлагаемые согласно изобретению сульфоксиды представляют собой оптически активные соединения. В зависимости от типа заместителей в молекуле могут иметься также другие центры хиральности. Изобретение включает поэтому как энантиомеры и диастереомеры, так и их смеси и рацематы. Энантиомеры могут быть выделены по известной методике (например, получением и разделением соответствующих диастереоизомерных соединений) (см., например, международную заявку WO 92/08716).

Соединения формулы II известны, например, из международной заявки WO 86/02646, европейских патентных заявок EP 134400 или EP 127763. Соединения формулы III могут быть получены по методике, описанной в частности в нижеследующих примерах.

Необходимые для получения соединений формулы III и формулы V тиолы R6SH можно получать, например, из соответствующих галогенных соединений аналогично тому, как это описано в Journ. Med. Chem. 14 (1971), 349.

Соединения формул IV, V и VI также известны или могут быть получены с помощью известных способов из известных исходных соединений аналогичным путем. Так, например, соединения формулы VI получают взаимодействием соединений формулы II с соответствующими 4-галогенпиридинами, используемыми для получения соединений формулы III.

Методика получения соединений согласно изобретению подробнее поясняется на приведенных ниже примерах. Эти примеры служат прежде всего также для выборочного описания получения некоторых исходных соединений. Аналогичным путем либо с помощью известных специалисту обычных методов могут быть получены также другие соединения формулы I, равно как и другие исходные соединения, получение которых подробно не описано. Употребляемые в примерах сокращения означают: КТ - комнатная температура, ч - час(ы), T_{пл} - температура плавления, разл. - разложение.

Примеры

Конечные продукты

1. 2-{

[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2-пиридинил] метил]тио]-1Н- имидазо[2,3-б]пиридин

Гидрохлорид

5 2-хлорметил-4-(2-фурилметилтио)-3-метилпиридина перемешивают вместе с 2-меркапто-1Н-имидазо[2,3-б] пиридина (1,05 эквивалента) и едким натром (2,2 эквивалента) в водном этаноле (1:1) при 60°C в течение 20 ч, после чего этанол отгоняют, экстрагируют этилацетатом и хроматографируют на силикагеле (дихлорметан-метанол 20: 1-3: 1). После кристаллизации из метанол-толуола получают соединение, указанное в заголовке; 10 T_{пл} 184-186°C; бесцветные кристаллы; выход: 71% от теории.

2. 2-{

[[3-метил-4-[2-(4-метил-5-тиазолил)этилтио] -2-пиридинил] метил]

20 тио]-1Н-имидазо[2,3-б]пиридин По методике, описанной в примере 1, взаимодействием с гидрохлоридом 2-хлорметил-3-метил-4-[2-(4-метил-5-тиазолил)этилтио] пиридина получают соединение, указанное в заголовке; T_{пл} 155°C (разл.); 25 выход: 38% от теории.

3. 2-{

[[4-(2-фурилметилтио)-3-метокси-2-пиридинил] метил]тио)- 1Н-имидазо[2,3-б]пиридин

30 По методике, описанной в примере 1, взаимодействием с гидрохлоридом 2-хлорметил-4-(2-фурилметилтио)-3-метоксипиридина получают соединение, указанное в заголовке; порошок серого цвета; T_{пл} 170-172°C; выход: 69% от теории.

4.

35 1-(2-диметиламиноэтил)-2-[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2- пиридинил] метил]тио)бензимидазол

2-[[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио)-1Н- бензимидазол перемешивают с

40 2-диметиламиноэтилхлоридгидрохлоридом (1,5 эквивалента), карбонатом калия (5 эквивалентов) и иодидом калия (0,05 эквивалента) в ацетонитриле в течение 24 ч при 100°C, затем фильтруют, концентрируют в ротационном испарителе, смешивают с 45 водой и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток кристаллизуют из смеси дихлорметан-диизопропиловый эфир. Таким 50 путем получают соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного порошка; T_{пл} 87-89°C; выход: 74% от теории.

5. 1-(2-этоксикарбонилэтил)-2-{

55 [[4-(2-фурилметилтио) -3-метил-2-пиридинил]метил]тио)бензимидазол

60 По методике, описанной в примере 4, взаимодействием с этиловым эфиром 3-бромистопропионовой кислоты получают соединение, указанное в заголовке; T_{пл} 84-85°C; выход: 84% от теории.

6. 2-{

[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2-пиридинил] метил]тио)-1Н-

бензимидазол-1-(2-карбоксилатэтил)натрий

1-(2-этоксикарбонилэтил)-2-{

[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2- пиридинил]

метил]тио)-1Н-бензимидазол (1,0 г) перемешивают в тетрагидрофуране (20 мл) с 2,2 мл 1N едкого натра в течение 4 дней при 25°C. Затем фильтруют от выпавшего в осадок твердого вещества, промывают тетрагидрофураном и сушат под вакуумом. Таким путем получают соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 143-145°C; выход: 77% от теории.

7. 1-ацетил-2-{[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио} бензимидазол

2-{[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио}-1Н-бензимидазол (5,0 ммоль) суспендируют в безводном дихлорметане (50 мл), после чего добавляют триэтиламин (11 ммоль) и ацетилхлорид (8 ммоль) и перемешивают в течение 20 ч при 20°C. Прозрачный реакционный раствор промывают раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушат над сульфатом магния, концентрируют и иницируют кристаллизацию добавлением диизопропилового эфира. Таким путем получают соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного порошка; $T_{пл}$ 168-169°C (разл.); выход: 97% от теории.

8. 1-акрилоил-2-{[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио} бензимидазол

По методике, описанной в примере 7, взаимодействием с 3-хлорпропионилхлоридом получают соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 133-135°C (разл.); выход: 87% от теории.

9. 1-н-бутироил-2-{[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио}-бензимидазол

По методике, описанной в примере 7, взаимодействием с хлоридом 4-хлормасляной кислоты получают соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 168-170°C; выход: 96% от теории.

10. 2-{[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио}-1-метилсульфонилбензимидазол

По методике, описанной в примере 7, взаимодействием с хлоридом метансульфоновой кислоты получают соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного порошка; $T_{пл}$ 163-164°C (разл.); выход: 94% от теории.

11. 2-{[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]сульфинил}-1Н-имидазо[2,3-б]пиридин

2-{[[4-(2-фурилметилтио)-3-метил-2-пиридинил]метил]тио}-1Н-имидазо[2,3-б]пиридин (1,0 ммоль) растворяют в диоксане (10 мл), добавляют 2N едкий натр (4,4 ммоль) и затем при 20°C еще добавляют по каплям раствор гипохлорита натрия. После полного завершения обменной реакции добавляют раствор тиосульфата натрия, диоксан отгоняют, значение pH устанавливают на 8, экстрагируют дихлорметаном, органические фазы сушат над сульфатом магния, концентрируют и кристаллизуют из диизопропилового эфира. Таким путем получают соединение, указанное в заголовке, в виде порошка бежевого цвета; $T_{пл}$ 166-167°C (разл.); выход: 37% от теории.

12. 2-{3-метил-4-{3-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)пропилтио}пиридин-2-илметилтио}-1Н-бензимидазол

1,1 г (3 ммоль) 2-{4-(3-хлорпропилтио)-3-метилпиридин-2-илметилтио}-1Н-бензимидазола, 0,38 г (3 ммоль) 2-метил-5-нитроимидазола, 2,07 г (15 ммоль) карбоната калия и очень небольшое (на кончике шпателя) количество иодида натрия суспендируют в 15 мл ацетонитрила и в течение 40 ч кипятят с обратным холодильником. Затем концентрируют в ротационном испарителе и остаток растворяют в 100 мл воды. Далее экстрагируют трижды порциями по 50 мл дихлорметана соответственно. Объединенные органические фазы трижды промывают 20 мл воды. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле в системе растворителей уксусный эфир-метанол-концентрированный аммиак 89:10:1. Из полученного таким путем неочищенного продукта растиранием с диизопропиловым эфиром кристаллизуют соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 135°C (разл.); выход: 0,37 г (27% от теории).

13. 2-{3-метил-4-{3-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)пропилтио}пиридин-2-илметансульфинил}-1Н-бензимидазол

0,6 г (1,32 ммоль) 2-{3-метил-4-{3-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)пропилтио}пиридин-2-илметилтио}-1Н-бензимидазола растворяют в смеси из 30 мл диоксана и 0,9 мл (5,3 ммоль) 6N NaOH. Затем по каплям медленно добавляют 2 мл (4 ммоль) раствора гипохлорита натрия (12%-ного). После завершения реакции диоксан удаляют в ротационном испарителе. Оставшийся водный раствор нейтрализуют 2M раствором гидрофосфата натрия и затем четырежды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле в системе растворителей уксусный эфир-метанол-концентрированный аммиак 75:20:5. Из полученного таким путем неочищенного продукта растиранием с диизопропиловым эфиром кристаллизуют соединение, указанное в заголовке; $T_{пл}$ 64-66°C; выход: 0,35 г (56% от теории).

Исходные соединения

А) Гидрохлорид

2-хлорметил-4-(2-фурилметилтио)-3-метилпиридина

а) N-оксид

2,3-диметил-4-(2-фурилметилтио)пиридина К 50 мл сухого диоксана порциями добавляют 6 г (60%-ного) NaN, перемешивают в течение 15 мин, после чего в течение 20 мин добавляют 11,7 г (0,11 моля) 2-фурилметилмеркаптана и продолжают перемешивание еще в течение 30 мин до завершения газообразования. Затем в течение 20 мин по каплям добавляют раствор из 14,4 г (0,1 моля) N-оксида 4-хлор-2,3-диметилпиридина в 100 мл диоксана, реакционную смесь перемешивают

в течение 1 ч при КТ, затем в течение 1 ч при 70°C и после этого еще в течение 1 ч при 100°C. После завершения обменной реакции дают остыть, разбавляют 500 мл воды и четырежды экстрагируют порциями по 300 мл этилацетата соответственно. Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом магния, концентрируют и кристаллизуют добавлением диизопропилового эфира. Таким путем получают 18,8 г (80% от теории) N-оксида 2,3-диметил-4-(2-фурилметилтио)пиридина с $T_{пл}$ 111-112°C.

б)

2-ацетоксиметил-4-(2-фурилметилтио)-3-метилпиридин

18,0 г (0,77 моля) полученного в а) продукта нагревают в 100 мл ангидрида уксусной кислоты до 100°C и перемешивают в течение 2 ч. После концентрирования под вакуумом коричневый маслянистый остаток подвергают перегонке в трубчатом с шаровидными расширениями дистилляционном аппарате. Таким путем получают 17,0 г 2-ацетоксиметил-4-(2-фурилметилтио)-3-метилпиридина, который непосредственно используют в последующей реакции.

в)

4-(2-фурилметилтио)-2-гидроксиметил-3-метилпиридин

Продукт из б) (17,0 г) нагревают при перемешивании в 100 мл 2N едкого натра и 100 мл изопропанола в течение 2 ч до температуры дефлегмации. Затем изопропанол отгоняют и остаток трижды экстрагируют порциями по 100 мл дихлорметана соответственно.

Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над карбонатом калия, концентрируют под вакуумом и кристаллизуют из небольшого количества толуола. Таким путем получают 13,4 г (93%) 4-(2-фурилметилтио)-2-гидроксиметил-3-метилпиридина в виде твердого вещества кремового цвета с $T_{пл}$ 60-62°C.

г) Гидрохлорид

2-хлорметил-4-(2-фурилметилтио)-3-метилпиридина

10,0 г (0,042 моля) 4-(2-фурилметилтио)-2-гидроксиметил-3-метилпиридина растворяют в дихлорметане (100 мл), по каплям добавляют при КТ 1,2 эквивалента тионилхлорида и перемешивают в течение 20 ч при КТ. Затем полностью концентрируют и в результате получают указанное в заголовке соединение в виде маслянистого, постепенно кристаллизующегося остатка, который при необходимости также в виде раствора в этаноле может непосредственно использоваться для взаимодействия с замещенными 2-меркаптобензимидазолами. Для очистки осуществляют перекристаллизацию из горячего изопропанола, добавляя активированный уголь. Таким путем получают 9,0 г (74% от теории) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного кристаллизата с $T_{пл}$ 159-161°C (разл.).

б) Гидрохлорид

2-хлорметил-3-метил-4-[2-(4-метил-5-тиазолил)этилтио]пиридина

а) N-оксид

2,3-диметил-4-[2-(4-метил-5-тиазолил)этилтио]пиридина

По методике, описанной в примере Аа), взаимодействием N-оксида

4-хлор-2,3-диметилпиридина с

5-(2-меркаптоэтил)-4-метилтиазолом в

присутствии гидрида натрия получают N-оксид

2,3-диметил-4-[2-(4-метил-5-тиазолил)этилтио] пиридина; $T_{пл}$ 135-137°C; выход: 79%.

б)

2-ацетоксиметил-3-метил-4-[2-(4-метил-5-тиазолил)этилтио] пиридин

По методике, описанной в примере Аб), из продукта Ба) получают 2-ацетоксиметил-3-метил-4-[2-(4-метил-5-тиазолил)этилтио]пиридин в виде желтого масла, которое непосредственно используют в последующей реакции.

в)

2-гидроксиметил-3-метил-4-[2-(4-метил-5-тиазолил)этилтио]пиридин

По методике, описанной в примере Ав), из продукта Бб) получают указанное в заголовке соединение, которое в качестве неочищенного продукта без кристаллизации непосредственно используют в последующей реакции.

г) Гидрохлорид

2-хлорметил-3-метил-4-[2-(4-метил-5-тиазолил)этилтио]пиридина

По методике, описанной в примере Аг), из продукта Бв) получают указанное в заголовке соединение, которое в качестве неочищенного продукта растворяют в этаноле и непосредственно используют в последующей реакции.

В) Гидрохлорид

2-хлорметил-4-[[5-диметиламинометил-2-фурил) метил]тио]-3-метилпиридина

а) 4-{

[[5-диметиламинометил-2-фурил)метил]тио]-2-гидроксиметил-3-метилпиридин

1,5 г

(6,4

ммоль)

5-(2-фурилметилтио)-2-гидроксиметил-3-метилпиридина (получение согласно примеру Ав)) растворяют в 40 мл ацетонитрила, смешивают с 1,5 г (8,0 ммоль) иодида N,N-диметилметилениммония и перемешивают в течение 4 ч при 80°C. После отгонки под вакуумом ацетонитрила остаток смешивают с водой (10 мл), с помощью раствора карбоната натрия устанавливают на pH 10 и экстрагируют этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические фазы промывают водой, сушат над карбонатом калия, концентрируют и остаток хроматографируют на силикагеле (дихлорметан-метанол-триэтиламин 4:1:01). Таким путем получают 1,06 г (57%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^1H-NMR ($CDCl_3$: част./млн. 2,13 (s, 3H); 2,25 (s, 6H); 3,42 (s, 2H); 4,19 (s, 2H); 4,68 (s, 2H); 6,10-6,19 (AB-система, 2H); 7,15 (d, J=5,4 Гц, 1H); 8,23 (d, 1H).

После растворения в диэтиловом эфире добавлением соляной кислоты в простом эфире получают указанное в заголовке соединение в виде бесцветного гигроскопичного дигидрохлорида. Разложение от 90°C и выше.

б) Дигидрохлорид

2-хлорметил-4-[[5-диметиламинометил-2-фурил) метил]тио]-3-метилпиридина

По методике, описанной в примере Аг), исходя из соединения в примере Ва), получают указанное в заголовке соединение в виде неочищенного продукта, который растворяют в этаноле и непосредственно используют в последующей реакции. После кристаллизации из изопропанола получают кристаллический бесцветный дигидрохлорид; $T_{пл}$ от 185°C (разл.) и выше.

Аналогичным путем, как это описано в частности в примерах Аа) - Аг), получают гидрохлориды следующих соединений: 2-хлорметил-3-метил-4-(2-тиенилметилтио)пиридина, 2-хлорметил-3-метил-4-(3-тиенилметилтио)пиридина, 2-хлорметил-3-метокси-4-(2-тиенилметилтио)пиридина, 2-хлорметил-4-(2-тиенилметилтио)пиридина, 2-хлорметил-4-(2-фурилметилтио)пиридина, 2-хлорметил-4-[(3,4-диметокси)-2-пиридинилметилтио]-3-метилпиридина и 2-хлорметил-4-[2-пиридинил-2-этилтио]-3-метилпиридина.

Г) Гидрохлорид
2-хлорметил-4-(2-фурилметилтио)-3-метоксипиридина

По методике, описанной в примерах Аа) - Ав), исходя из N-оксида 4-хлор-3-метокси-2-метилпиридина, получают в качестве промежуточного продукта 4-(2-фурилметилтио)-2-гидроксиметил-3-метоксипиридин; $T_{пл}$ 56- 58°C. Путем хлорирования тионилхлоридом по методике, описанной в примере Аг), получают указанное в заголовке соединение в виде порошка бежевого цвета; $T_{пл}$ 135°C (разл.).

Промышленная применимость
Исключительно высокая эффективность соединений формулы I и их солей по отношению к бактериям *Helicobacter* позволяет применять их в медицине в качестве действующих веществ для лечения болезней, возбудителями которых являются бактерии *Helicobacter*.

Другим предметом изобретения в соответствии с этим является способ лечения млекопитающих, прежде всего человека, страдающих заболеваниями, обусловленными бактериями *Helicobacter*. Способ отличается тем, что заболевшему пациенту вводят терапевтически эффективное и фармакологически приемлемое количество одного или нескольких соединений формулы I и/или их фармакологически приемлемых солей.

Предметом изобретения, кроме того, являются соединения формулы I и их фармакологически приемлемые соли для применения при лечении болезней, возбудителями которых являются бактерии *Helicobacter*.

Изобретение включает также применение соединений формулы I и их фармакологически приемлемых солей при изготовлении лекарственных средств, предназначенных для борьбы против таких болезней, которые обусловлены бактериями *Helicobacter*.

Еще одним предметом изобретения являются лекарственные средства для борьбы с бактериями *Helicobacter*, содержащие одно или несколько соединений общей формулы I и/или их фармакологически

приемлемые соли.

Из штаммов бактерий *Helicobacter*, по отношению к которым соединения формулы I отличаются эффективностью, следует назвать прежде всего штамм *Helicobacter pylori*.

Лекарственные средства изготавливают с помощью известных, обычных для специалиста в данной области техники способов. В качестве лекарственных средств фармакологически эффективные соединения формулы I и их соли (также являющиеся действующими веществами) применяют либо индивидуально, либо предпочтительно в комбинации с соответствующими фармацевтическими вспомогательными веществами, например, в виде таблеток, драже, капсул, эмульсий, суспензий, гелей или растворов, причем содержание действующих веществ предпочтительно составляет от 0,1 до 95%.

Какие именно вспомогательные вещества для требуемых лекарственных комбинаций следует выбрать, решает сам специалист на основе своих знаний и опыта. Наряду с растворителями, гелеобразователями, вспомогательными веществами для таблеток и другими носителями действующих веществ могут использоваться также, например, антиоксиданты, диспергаторы, эмульгаторы, антивспениватели, корригенты вкуса, консерванты, вещества, способствующие растворимости, красители или промоторы, улучшающие проницаемость, и комплексообразователи (в частности циклодекстрины).

Действующие вещества могут назначаться, например, для парентерального (в частности внутривенного) или прежде всего для орального введения.

Как правило, в медицине для достижения необходимого эффекта действующие вещества назначают в суточной дозировке порядка 0,2-50, предпочтительно 1 -30 мг/кг веса тела, при необходимости разбивая суточную дозу на несколько, предпочтительно 2-6, разовых доз.

В этой связи в качестве существенного для настоящего изобретения аспекта следует особо подчеркнуть, что соединения формулы I, в которых n означает число 0, проявляют свою эффективность по отношению к бактериям *Helicobacter* при введении даже в такой дозировке, которую для достижения требуемого терапевтического эффекта необходимо, как полагают, назначать для подавления секреции желудочной кислоты.

Соединения формулы I, в которых n означает число 1, наряду с эффективностью по отношению к бактериям *Helicobacter* обладают также ярко выраженным ингибирующим действием касательно секреции желудочной кислоты. В соответствии с этим указанные соединения могут применяться также для лечения заболеваний, обусловленных повышенной секрецией желудочной кислоты.

Предлагаемые согласно изобретению соединения могут назначаться также для введения в строго определенной либо свободной комбинации совместно с субстанцией, нейтрализующей желудочную кислоту и/или подавляющей секрецию желудочной кислоты, и/или с субстанцией, применяемой в традиционных методах

борьбы с бактериями *Helicobacter pylori*.

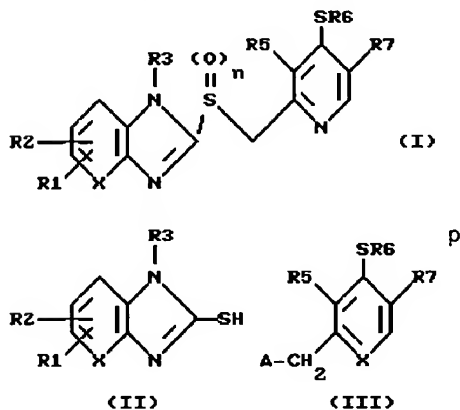
В качестве субстанций, нейтрализующих желудочную кислоту, можно назвать, например, гидрокарбонат натрия или другие антацидные средства, такие, как гидроксид алюминия, алюминат магния или магальдрат. В качестве субстанций, ингибирующих секрецию желудочной кислоты, можно назвать, например, H_2 -блокатор (в частности циметидин, ранитидин), ингибиторы H^+/K^+ -АТФ-азы (в частности лансопразол, омепразол или прежде всего пантопразол), а также так называемые периферийные антихолинергические средства (в частности пирензепин, телензепин).

Среди субстанций, применяемых в традиционных методах борьбы с бактериями *Helicobacter pylori*, следует назвать в первую очередь те из них, которые обладают противомикробным действием, как, например, пенициллин G, гентамицин, эритромицин, нитрофуразон, тинидазол, нитрофурантоин, фуразолидон, метронидазол и прежде всего амоксициллин, или же также соли висмута, как, например, цитрат висмута.

Биологические исследования

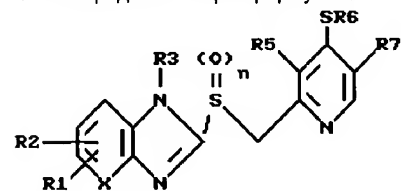
Соединения формулы I исследовали на их эффективность по отношению к бактериям *Helicobacter pylori* по методике, описанной Tomoyuki Iwahi и др. в *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1991, 490-496, с использованием агара Columbia (оксид) и периодом роста 4 дня. При этом в ходе исследований указанных соединений были выявлены приблизительные значения МИК-50, приведенные в таблице А (указанные номера соединений соответствуют номерам примеров в описании).

Лист I с формулами



Формула изобретения:

1. Тиопиридины общей формулы I



где R1 - водород;
R2 - водород;
R3 - водород, C₁-C₄алкил, замещенный на R4 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₂-C₄алкенилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил, или C₁-C₄алкилсульфонил;

R4 - карбокси, C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R14)R15;

R5 - водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси;

R6 - радикал C_mH_{2m}-R6a, где R6a - замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, оксадиазол;

R7 - водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси;

R8 - водород, C₁-C₄алкил, галоген, нитро;

R9 - водород, C₁-C₄алкил;

R14 - C₁-C₄алкил;

R15 - C₁-C₄алкил;

n = 0 или 1,

m = 1 - 5;

X - CH или N,

и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых X - CH и одновременно R1 - водород, R3 - водород или C₁-C₄алкил, R6a - замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей фуран, тиофен, пиррол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, R8 - водород, C₁-C₄алкил, галоген, R9 - водород, C₁-C₄алкил и R2, R5, R6, R7, R14, R15, n и m имеют одно из указанных значений.

2. Соединения формулы I по п.1, в которых X - N.

3. Соединения формулы I по п.1, в которых X - CH, а R3 - замещенный на R4 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₂-C₄алкенилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил или C₁-C₄алкилсульфонил.

4. Соединения формулы I по п.1, в которой R1 - водород, R2 - водород, R3 - водород, C₁-C₄алкил, замещенный на R4 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₂-C₄алкенилкарбонил, галоген-C₁-C₄алкилкарбонил или C₁-C₄алкилсульфонил, R4 - карбокси,

C₁-C₄алкоксикарбонил или -N(R14)R15, R5 - водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси, R6 - радикал C_mH_{2m}-R6a, где R6a - замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, оксадиазол; R7 - водород или C₁-C₄алкил, R8 - водород, C₁-C₄алкил, нитро, R9 - водород, C₁-C₄алкил, R14 - C₁-C₄алкил и R15 - C₁-C₄алкил, n = число 0 или 1, m = 1 - 4 и X - CH или N, и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых X - CH и одновременно R1 - водород, R3 - водород или C₁-C₄алкил, R6a - замещенный на R8 и R9 цикл, выбранный из группы, включающей фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, R8 - водород, C₁-C₄алкил, R9 - водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси или фтор и R2, R5, R6, R7, R14, R15, n и m имеют одно из указанных значений.

5. Соединения формулы I по п.1, в которой R1 - водород, R2 - водород, R3 - водород, замещенный на R4 C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбонил, C₂-C₄алкенилкарбонил,

галоген-С₁-С₄алкилкарбонил или С₁-С₄алкилсульфонил, R₄ - карбокси, С₁-С₄алкоксикарбонил или -N(R₁₄)R₁₅, R₅ - С₁-С₄алкил или С₁-С₄алкокси, R₆ - радикал C_mH_{2m}-R_{6a}, где R_{6a} - замещенный на R₈ и R₉ цикл, выбранный из группы, включающей фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, оксадиазол; R₇ - водород или С₁-С₄алкил, R₈ - водород, С₁-С₄алкил, нитро, R₉ - водород, С₁-С₄алкил, R₁₄ - С₁-С₄алкил и n = 0 или 1, m = 1 - 4 и X - СН или N, и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых X - СН и одновременно R₁ - водород, R₃ - водород, R_{6a} - замещенный на R₈ и R₉ цикл, выбранный из группы, включающей фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, тиадиазол, R₈ - водород, С₁-С₄алкил, R₉ - водород, С₁-С₄алкил и R₂, R₅, R₆, R₇, R₁₄, R₁₅, n и m имеют одно из указанных значений.

6. Соединения формулы I по п.1, в которой R₁ - водород, R₂ - водород, R₃ - водород, замещенный на R₄ С₁-С₄алкил или С₁-С₄алкилсульфонил, R₄ - С₁-С₄алкоксикарбонил или -N(R₁₄)R₁₅, R₅ - С₁-С₄алкил, R₆ - радикал C_mH_{2m}-R_{6a}, где R_{6a} - замещенный на R₈ и R₉ цикл,

выбранный из группы, включающей фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, R₇ - водород, R₈ - водород, нитро, R₉ - водород или С₁-С₄алкил, R₁₄ - С₁-С₄алкил и R₁₅ - С₁-С₄алкил, n = 0, m = 1 - 3 и X - СН или N, и их соли, за исключением таких соединений формулы I, в которых X - СН и одновременно R₁ - водород, R₃ - водород, R_{6a} - замещенный на R₈ и R₉ цикл, выбранный из группы, включающей фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, R₈ - водород, R₉ - водород или С₁-С₄алкил и R₂, R₅, R₆, R₇, R₁₄, R₁₅, n и m имеют одно из указанных значений.

7. Соединения формулы I по п.1, в которой R₁ - водород, R₂ - водород, R₃ - водород, R₅ - С₁-С₄алкил, R₆ - радикал C_mH_{2m}-R_{6a}, R_{6a} - замещенный на R₈ и R₉ цикл, выбранный из группы, включающей фуран, тиофен, тиазол, имидазол, триазол, тетразол, R₇ - водород, R₈ - нитро, R₉ - водород или С₁-С₄алкил, n = 0, m = 1 - 4 и X - СН или N, и их соли.

8. Соединения формулы I по п.1, в которой R₁ - водород, R₂ - водород, R₃ - водород, R₅ - С₁-С₄алкил, R₆ - радикал C_mH_{2m}-R_{6a}, где R_{6a} - замещенный на R₈ и R₉ цикл, выбранный из группы, включающей фуран, имидазол и тиазол, R₇ - водород, R₈ - нитро, R₉ - водород или С₁-С₄алкил, n = 0, m = 1 - 4 и X - СН или N, и их соли.

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где X обозначает N, R6 обозначает $C_mH_{2m}-R6a$, n равно 0, а другие заместители имеют следующие значения:

R1	R2	R3	R5	R6a	R7	m
H	H	H	H	2-фурил	H	1
H	H	H	H	2-тиенил	H	1
H	H	H	H	3-тиенил	H	1
H	H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	H	4-метил-5-оксазолил	H	1
H	H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	2-фурил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	2-тиенил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	4-метил-5-оксазолил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	ОСН ₃	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R3	R5	R6a	R7	m
H	H	H	CH ₃	2-фурил	H	1
H	H	H	CH ₃	2-тиенил	H	1
H	H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	CH ₃	4-метил-5-оксазолил	H	1
H	H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	F	H	CH ₃	2-фурил	H	1
F	H	H	H	2-фурил	H	1
F	H	H	H	2-тиенил	H	1
F	H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
F	H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
F	H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	1
F	H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
F	H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
F	H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
F	H	H	H	4-метил-5-оксазолил	H	1
F	H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	1
F	H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	F	H	OCH ₃	2-фурил	H	1
H	H	H	H	2-фурил	H	2
H	H	H	H	2-тиенил	H	2
H	H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R3	R5	R6a	R7	m
H	H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	H	4-метил-5-оксазолил	H	2
H	H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	2-фурил	H	2
H	OCH ₃	H	H	2-тиенил	H	2
H	OCH ₃	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	OCH ₃	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	OCH ₃	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	4-метил-5-оксазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	CH ₃	2-фурил	H	2
H	H	H	CH ₃	2-тиенил	H	2
H	H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
H	H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	CH ₃	4-метил-5-оксазолил	H	2
H	H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	2
F	H	H	H	2-фурил	H	2
F	H	H	H	2-тиенил	H	2
F	H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R3	R5	R6a	R7	m
F	H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
F	H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	2
F	H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
F	H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
F	H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
F	H	H	H	4-метил-5-оксазолил	H	2
F	H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	2
F	H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	3-тиенил	H	1
H	H	H	CH ₃	3-тиенил	H	1
F	H	H	H	3-тиенил	H	1
H	H	H	H	3-тиенил	H	2
H	OCH ₃	H	H	3-тиенил	H	2
H	H	H	CH ₃	3-тиенил	H	2
F	H	H	H	3-тиенил	H	2
H	OCH ₃	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
F	H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	OCH ₃	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
F	H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	OCH ₃	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
F	H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	OCH ₃	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
F	H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R3	R5	R6a	R7	m
H	H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	1
F	H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	2
F	H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	OCH ₃	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	1
F	H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	OCH ₃	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	2
F	H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	3
H	OCH ₃	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	3
F	H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	3
H	H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	3
H	H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
F	H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	OCH ₃	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
F	H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	OCH ₃	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	2
F	H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	2

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R3	R5	R6a	R7	m
H	H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	OCH ₃	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	3
F	H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	3

Таблица 2

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где X обозначает CH, R3 обозначает COCH₂N(CH₃)₂, R6 обозначает C_mH_{2m}-R6a, n равно 0, а другие заместители имеют следующие значения:

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	2-фурил	H	1
H	H	H	2-тиенил	H	1
H	H	H	3-тиенил	H	1
H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	CH ₃	2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	3-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2142459 C1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	H	2-фурил	H	2
H	H	H	2-тиенил	H	2
H	H	H	3-тиенил	H	2
H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	CH ₃	2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	3-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2

RU 2142459 C1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	3

Таблица 3

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где X обозначает CH, R3 обозначает CH₂CH₂N(CH₃)₂, R6 обозначает C_mH_{2m}-R6a; n равно 0, а другие заместители имеют следующие значения:

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	2-фурил	H	1
H	H	H	2-тиенил	H	1
H	H	H	3-тиенил	H	1
H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	CH ₃	2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	3-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	H	2-фурил	H	2
H	H	H	2-тиенил	H	2
H	H	H	3-тиенил	H	2
H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	CH ₃	2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	3-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	2

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	3

Таблица 4

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где X обозначает CH, R3 обозначает SO₂CH₃, R6 обозначает C_mH_{2m}-R6a, n равно 0, а другие заместители имеют следующие значения:

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	2-фурил	H	1
H	H	H	2-тиенил	H	1
H	H	H	3-тиенил	H	1
H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	CH ₃	2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	3-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1

RU 2142459 C1

RU 2142459 C1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	H	2-фурил	H	2
H	H	H	2-тиенил	H	2
H	H	H	3-тиенил	H	2
H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	CH ₃	2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	3-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	2

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	3

Таблица 5

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где X обозначает CH, R3 обозначает CH₂CH₂COOCH₃, R6 обозначает C_mH_{2m}-R6a, n равно 0, а другие заместители имеют следующие значения:

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	2-фурил	H	1
H	H	H	2-тиенил	H	1
H	H	H	3-тиенил	H	1
H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	CH ₃	2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	3-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	H	2-фурил	H	2
H	H	H	2-тиенил	H	2
H	H	H	3-тиенил	H	2
H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	2

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	CH ₃	2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	3-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	3

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

Таблица 6

Соединения формулы I (см. прилагаемый лист I с формулами), где X обозначает CH, R3 обозначает CO-N(CH₃)₂, R6 обозначает C_mH_{2m}-R6a, n равно 0, а другие заместители имеют следующие значения:

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	2-фурил	H	1
H	H	H	2-тиенил	H	1
H	H	H	3-тиенил	H	1
H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	CH ₃	2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	3-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	1
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	1
H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	1
H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	1
H	H	H	2-фурил	H	2
H	H	H	2-тиенил	H	2
H	H	H	3-тиенил	H	2
H	H	H	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	H	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	H	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	H	H	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	H	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	H	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2
H	H	CH ₃	2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	3-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	5-пиперидинометил-2-фурил	H	2
H	H	CH ₃	5-диметиламинометил-2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	2-амино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-диметиламинометил-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-гуанидино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-формиламино-4-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	4-метил-5-тиазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-метил-4-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил	H	2

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

R1	R2	R5	R6a	R7	m
H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	1
H	H	H	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	CH ₃	5-хлор-2-тиенил	H	2
H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	CH ₃	2-метил-5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	2
H	H	H	5-нитро-1-имидазолил	H	3
H	H	CH ₃	5-нитро-1-имидазолил	H	3

Таблица А

Соединение №	Приблизительные значения МИК-50 (мкг/мл)
1	0,1
7	0,5
8	0,1
9	0,1
10	0,5

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1

RU 2 1 4 2 4 5 9 C 1